



TITLE:

# 制癌剤による腹腔内吸収路の組織学的変化に関する実験的研究

AUTHOR(S):

松岡, 昇三

---

CITATION:

松岡, 昇三. 制癌剤による腹腔内吸収路の組織学的変化に関する実験的研究. 日本外科宝函 1959, 28(6): 2351-2374

ISSUE DATE:

1959-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206927>

RIGHT:

# 制癌剤による腹腔内吸収路の組織学的 変化に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室 (指導: 青柳安誠教授)

関西医科大学外科学教室 (主任: 岡 宗次教授)

松 岡 昇 三

(原稿受付 昭和34年6月11日)

## EXPERIMENTAL STUDY ON HISTOLOGICAL CHANGES OF THE ABSORPTION SYSTEM THROUGH THE PERITONEAL CAVITY INDUCED BY ANTICANCER AGENTS

by

SHOZO MATSUOKA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. YASUNASA AOYAGI)

From the Department of Surgery, the Kansai Medical School

(Chief: Prof. Dr. MUNEO OKA)

Knowledge of the mode of lymphatic metastasis of a cancer is not only of biological interest but also has important therapeutic implications.

I. The first set of experiments was designed to review the mode of lymphatic metastasis of tumor cells through the peritoneal diaphragm.

The first purpose of the present study is to ascertain whether or not tumor cells, inoculated into the abdominal cavity, can pass directly through the macula cribriformis of the diaphragm.

The second purpose of the present study is to ascertain whether a successful metastasis in the adipose tissue around the internal mammary lymphatics can be obtained.

The tumor used was the transplantable Ehrlich ascites tumor in mice. For each experiment, 0.1cc of tumor cell suspension was used. Counts of tumor cells ranged from 200,000,000 to 400,000,000 /cc. By killing the animals and examining histologically the diaphragm, the fatty tissues encircling the internal mammary lymph chains, and the sternal lymph nodes at various intervals from one to seven days after intraperitoneal inoculation, we obtained the following results:

1. Cancer cells inoculated into the abdominal cavity of mice can be absorbed exclusively through the peritoneal diaphragm into lymphatics.

2. 24 hours after inoculation, each opening of the fenestrated macula cribriformis was densely packed with embolic tumor cells. Since they were accompanied by a

luminal narrowing followed by a wavy-swelling of collagen and reticular fibers, further passage of tumor cells through them might be slightly restricted.

At the same time, successful metastasis of the absorbed tumor cells anywhere in and around the fatty tissues around the retrosternal lymphatics was invariably observed. However, with the lapse of time they tended to increase in number and permeated the interstitial tissues of the transversus thoracis muscles.

This tendency was most marked 5 days after inoculation. It is conceivable that involvement may result in a leakage through the wall of retrosternal lymphatics.

3. 3 days after inoculation, successful metastasis of a cancer in the sternal lymph nodes can be detected.

4. Even when a successful metastasis of cancer on the peritoneal surface of the diaphragm could not be detected macroscopically, more involvement was found if careful studies were performed more frequently on those considered doubtful.

II. The second set of experiments was designed to ascertain whether some anticancer agents are able to impede the immediate passage of tumor cells through the macula cribriformis and prevent tumor cells from leaking through the retrosternal lymphatics.

In the first group of experiments, animals under normal conditions are submitted to intraperitoneal injection with anticancer agents of various strengths.

In the second group of experiments, animals previously given an anticancer agent intraperitoneally, were inoculated intraperitoneally with Ehrlich ascites tumor cells. The animals were killed various intervals and histological studies performed.

When a small dose of anticancer agent was administered, no significant changes were observed. However, when a sufficiently large dose was used, the following results were obtained.

1. The most pronounced feature was the various degrees of overproliferation of fine reticular fibrils in the macula cribriformis. The meshes of the network became so narrow that the further passage of cancer cells was highly restricted. Many cancer cells were wrapped by these increased reticular fibrils and some of them had fallen into degeneration. These increased tendencies of the reticular fibers were most marked with mitomycin c, and less so with sarcomycin and nitrovin. Carzinophilin caused the least change only swelling of the fibers.

2. Moreover, in these cases there was no metastasis leaking through the retrosternal lymphatics. In one case, an embolus of cancer cells was seen and neither leakage nor infiltration of cancer cells took place.

3. The greater the increase of reticular fibers and the hypertrophy of reticular cells in the regional lymph nodes, the less the metastasis of cancer cells. These changes were prominent with mitomycin c, sarcomycin, and nitrovin, but were slight with carzinophilin.

4. Degeneration of cancer cells may not be caused by the direct action of anticancer agents.

5. We emphasize that anticancer agents may inhibit the further spread of cancer via lymphatics but not totally suppress it.

## 第1章 緒 言

von Recklinghausen (1862)以来腹腔内からの吸収に関する研究は汗牛充棟の感があるが、そのなかでも木原及びその門下によつて立証(1950)された横隔膜篩状斑が異物吸収路として重要な役割を演ずるという発表は真に意義あるもので、われわれは今茲にその臨床的意義を明かにする為に実験に匡したのである。

そこでまず、この異物吸収路から癌細胞が吸収され、所属リンパ節に転移をきたす際に、横隔膜のとり態度、内胸リンパ管から周囲組織への癌細胞浸潤及び上胸骨リンパ節転移の状態を観察し、次いで市販<sup>2</sup>、3の制癌剤を腹腔内に注射した場合、この吸収面がいかなる影響を受け、更にそのことが癌細胞の腹腔内からの吸収あるいは転移の阻止などにいかなる意義を有するようになるかを特に組織学的に検査したのである。

さきに山本政勝は、吉田肉腫をラッテの腹腔内に移植して横隔膜からの吸収の状態を観察したことがあるが、吉田肉腫は対細胞を作つたり、時には島嶼を形成したりして諸種の変化を詳細に検討するには材料として不都合な場合の多いことが判明したので、われわれは個々の細胞として観察の可能なエールリッヒ腹水癌と、またその移植の可能なマウスを実験に用いた。

## 第2章 エールリッヒ腹水癌の腹腔内吸収に関する実験

### 第1節 実験材料並びに実験方法

岐阜産雑系マウス(体重15~20g)の下腹部を剃毛しアルコール消毒後、マントー氏反応用注射器を用いて、1cc中の癌細胞数2~4億のエールリッヒ腹水癌0.4ccを腹腔内に移植し、第7日目に腹水の塗抹染色標本(メイ・ギムザ染色法)を作成、同時に腹水中の癌細胞数を算定して癌細胞分裂の旺盛なこと及び、癌細胞数が移植前とほぼ同数に増加していることを確認した後、試験をガス屠殺した。

屠殺後、皮膚を剝離し胸郭を切除して、横隔膜腹膜面に付着した血液及び腹水を、篩状斑からの吸収を排除する目的で可及的速やかに10%中性ホルマリン液で洗滌し、その後別の10%中性ホルマリン液で4~5週間固定して、横隔膜を肋骨弓並びに下部胸椎に付けたまま胸郭から切り離し、胸骨を肋軟骨部から切除更に上胸骨リンパ節を剔出した。

横隔膜は伸展標本を作成する目的をもつてその筋状部を肋膜面から慎重に剝離し、1昼夜水洗後、銀染色

(Bielschowsky-Maresch 氏変法)を施した。次に他の横隔膜を固定後、ただちに水洗、脱水してパラフィン切片標本(4~6 $\mu$ )となし、ヘマトキシリン・エオザン染色を施行して矢状断面を鏡視した。

胸骨及びその周囲組織は2%塩酸溶液、2%重曹水で脱灰し、上胸骨リンパ節は1昼夜水洗し、それぞれパラフィン切片標本(4~6 $\mu$ )となし、ヘマトキシリン・エオザン染色を施した。

### 第2節 実験成績

横隔膜の肉眼的所見：移植後24時間ないし3日目の横隔膜腹膜面は全面軽度混濁し、筋状部ではその程度がやや強度である。しかし結節形成は全例に認められない。

しかるに5日目以後においては移植例の約10%に横隔膜腹膜面に小結節を形成する。その小結節は白色、表面凹凸著明で、組織学的には腹水癌細胞によつて形成されたものである。形成部位の特異性はないが腱状部よりも筋状部に多い。

横隔膜肋膜面には上記の各所見は全く見られない。

組織学的所見：移植24時間目の横隔膜伸展銀染色標本では、癌細胞は篩状斑部に捕捉されているが、その数は少なく且つ細胞の崩壊、萎縮像などは見られない。篩状斑の網状構造には軽度の緻密化と、膠原線維及び細網線維の蛇行とが起るが細網線維の増生は観察されない(図2)。

移植第3日の篩状斑には膠原線維及び細網線維の著明な蛇行があり、一部膨化が加わつて網の眼は更に緻密になる(図3)。しかし細網線維の増生は認められない。癌細胞は多数篩状斑に、少数は膠原線維に捕捉されている。

移植5~7日目には膠原線維と細網線維の膨化は極めて高度となり、したがつて篩状斑は一層狹隘になり網の眼に捕捉される癌細胞は増加する(図4)。しかし線維の蛇行は3日目の例と大差がない。

7日目の篩状斑に捕捉された癌細胞の周囲には細網線維が纏絡し(図5)、癌細胞自身は互に癌胞集形成の傾向を有するような像が観察されるが、本実験では結論し得なかつた。

第1~3日の前胸壁周囲組織への癌細胞の浸潤はいまだ認められないが、5日目以後には周囲組織への浸潤が始まり、脂肪組織への浸潤(図6)が最も著明に前胸壁内部の鬆疎結合組織への浸潤(図8)がこれに次ぎ、更に高度の場合には肋間筋及び他の前胸壁筋線維間にまで拡がっている。脂肪組織に浸潤した癌細胞

は個々の脂肪細胞を取り囲み、そのために脂肪細胞間隙は正常の場合よりも拡大されている（図7）。

移植24時間目の上胸骨リンパ節は組織学的に著変は認められない。

移植第3日には、中間洞部、髄洞部、芽中心などは癌細胞の圧迫による萎縮が起り、リンパ濾胞は変形萎縮し、数個のリンパ球が集つて作つた小集団が散在するにすぎない（図11、図12）。縁洞部には線維組織及び脂肪組織の増生が認められ、その中に癌細胞並びに赤血球が散在する。その他に血管の拡張と充血が認められるが、全組織中に多核白血球やプラズマ細胞は認められない。

移植第5～7日では、縁洞部から髄洞部に至るまでは洞系全領域にわたつて癌細胞が浸潤し、そのためにリンパ濾胞は著明に圧迫萎縮に陥り、髄洞部では一部に硝子様変性も認められる（図13、図14）。芽中心の崩壊も著しく、リンパ球の小集団が散在するにすぎない。その他癌細胞の分裂像が多数観察され、明らかに増殖像を示している。血管の拡張、充血なども認められるが、多核白血球やプラズマ細胞は存在しない。結合織は縁洞部では増加し、絛網細胞も肥大増生している。

移植3日目以後の銀染色標本によれば、絛網線維は膨化し、絛網細胞の核は桿状もしくは球状を呈している。しかし膨化した太い線維から末梢に向うにしたがつて、非常に細い線維がしかも極めて鮮鋭に染り、線維の新生を示している。縁洞部では線維の境界が鮮明であるが、髄洞部では膨化が著しく且つ断裂を示している（図15）。濾胞の近辺では癌細胞を取り囲み、その線維の一部は膠原化の傾向を示し増殖を物語っている。

移植3日目以降の横隔膜矢状方向のパラフィン切片（6μ）標本では、横隔膜内皮下結合織内には一定の間隔で、一群の癌細胞が限局性に認められ、ここから癌細胞が肋膜面に向つて浸潤している像が認められる。この所見を横隔膜伸展標本と比較してみると、内皮下結

合織に斑点状に散在した癌細胞群は横隔膜篩状斑に一致して存在することが判明した。事実矢状断面の標本においても、これら内皮下の癌細胞群の存在部位に篩状様構造の一部が認められることもあるので、上述の所見を裏付けするものと思われる（図16、図17）。

第3節 小 括

健常マウスの腹腔内へ、1cc中の癌細胞数約2～4億のエールリッヒ腹水癌0.4ccを移植し、移植後24時間、3日、5日、7日目の横隔膜、内胸リンパ管周囲組織、上胸骨リンパ節の変化を組織学的に検討して次の知見を得た。

1. 横隔膜は表1に示すように、移植3日目から線維の蛇行と膨化が著明に起り、5日目以後には更に高度となるが、そのために篩状斑は緻密化し、その程度に比例して線維に纏絡される癌細胞数は増加するが纏絡された癌細胞には、時日の経過と共に核の萎縮や崩壊が認められる。しかしいずれの時期においても絛網線維の増生は認められない。

2. 前胸壁周囲組織への癌細胞浸潤は移植後5日目以降に認められ、後述の上胸骨リンパ節の変化よりやや遅れて発現する。浸潤の程度は脂肪組織に最も強く、絛珠結合織これに次ぎ、更に高度の場合には筋間結合織にまで及んでいる。

3. 上胸骨リンパ節は、移植3日目前後から縁洞部中間洞部、髄洞部、濾胞などに絛網線維の増生、脂肪組織の増加、血管拡張、充血などの変化と共に著明な癌細胞浸潤が認められ、そのために濾胞の圧迫萎縮は著明となる。このような変化は移植後の時間の経過と共に増強する。

4. 横隔膜腹膜面が肉眼的に軽度の混濁を示す時期に、既に上胸骨リンパ節への癌細胞転移が形成されている。漿膜面に小結節を形成する時期には、リンパ節のみならず前胸壁周囲組織への癌細胞浸潤が起り、浸潤や転移は広範囲に及ぶ。

第3章 制癌剤及びエールリッヒ腹水癌の

第1表 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植による横隔膜の変化

| 移<br>植<br>後 | 所<br>見 | 膠 原 線 維 |     | 細 網 線 維 |     |     | 篩状斑緻密化 | 纏絡された癌細胞 |     |
|-------------|--------|---------|-----|---------|-----|-----|--------|----------|-----|
|             |        | 膨 化     | 蛇 行 | 膨 化     | 蛇 行 | 増 生 |        | 数        | 破 壊 |
| 第1日         |        | +       | +   | +       | +   | —   | +      | 少 数      | —   |
| 3           |        | +       | +   | +       | +   | —   | +      | 増 加      | —   |
| 5～7         |        | +       | +   | +       | +   | —   | +      | 多 数      | +   |

第2表 腹 腔 内 注 射 方 法

| 動物群別 | 制 癌 剤          |                |             |             | 実 験 癌                            |
|------|----------------|----------------|-------------|-------------|----------------------------------|
|      | Nitromin       | Carzinophil'in | Sarkomycin  | Mitomycin C | Ehrlich-Asziteskrebs             |
| I    | 1 mg/kg        | 100 E/kg       | 0.02 g/kg   | 0.04 mg/kg  |                                  |
| II   | 2 "            | 200 "          | 0.04 "      | 0.08 "      |                                  |
| III  | 3 "            | 300 "          | 0.06 "      | 0.16 "      |                                  |
| IV   | 蒸 溜 水          | 1 %重曹水         | 生 理 的 食 塩 水 |             | 最終注射24時間後に移植<br>" 48 "<br>" 72 " |
| V    | 2 mg/kg        | 200 E/kg       | 0.04 g/kg   | 0.08 mg/kg  |                                  |
| VI   | 2 "            | 200 "          | 0.04 "      | 0.08 "      |                                  |
| VII  | 2 "            | 200 "          | 0.04 "      | 0.08 "      |                                  |
| 期 間  | 1 日 1 回 7 日間注射 |                |             |             | 移植後 7 日間飼育                       |

腹腔内注入に関する実験

第 1 節 実験材料並びに実験方法

試 獣：体重 15～20g の岐阜産雄系マウス

実験癌：エールリッヒ腹水癌

制癌剤及び溶媒

- I ナイトロミン 蒸溜水
- II カルチノフィリン 1 %重曹水と蒸溜水
- III ザルコマイシン 生理的食塩水
- IV マイトマイシンC 生理的食塩水

制癌剤並びにエールリッヒ腹水癌の腹腔内注入方法は表2に示した。

制癌剤及び溶媒の注射量は 0.3～0.6cc で癌細胞移植群では 1cc 中の癌細胞数約 2～4 億のエールリッヒ腹水癌 0.4cc を腹腔内に注入し、移植後 7 日目にガス屠殺した。屠殺前腹水の塗抹染色標本（メイ・ギムザ染色）と癌細胞数の算定とによつて制癌剤が癌細胞の発育に全く影響しないことを確認した。

標本作成方法

皮膚を剝離して胸郭を切除し、ただちに横隔膜腹膜面を10%中性ホルマリン液で洗滌し、血液その他の夾雑物を除去した後、別の10%中性ホルマリン液に4～5週間固定し、横隔膜を肋骨弓及び下部胸椎と共に胸郭から切り離し、その後、肋膜面から筋線維を慎重に剝離して伸展標本を作成し、これに銀染色（Bielschowsky-Maresch 氏変法）を施した。

胸骨は肋軟骨部から切除し、10%中性ホルマリン液に固定後、2 %塩酸溶液及び2 %重曹水をもつて脱灰し、上胸骨リンパ節は10%中性ホルマリン液で固定後、それぞれパラフィン切片標本（1～6μ）を作成しヘマトキシリン・エオジン染色を施行し、更に上胸骨

リンパ節の細網線維の態度を観察するために、パラフィン切片に銀染色（Bielschowsky-Maresch 氏変法）をおこなつた。

第 2 節 実験成績

1. ナイトロミン

横隔膜

第 1 群：膠原線維並びに細網線維は共に軽度膨化し、篩状斑は正常像に比して多少狭隘となつているが線維の蛇行や嗜銀性細線維の増加は全く認められない。

第2, 第3群：膠原線維と細網線維の膨化の程度は第1群と異ならないが、蛇行が加わり、特に著明なことは細い嗜銀性の線維が極めて著明に増加し（図18）、在来の細網線維間を互に連絡し、増加した細線維相互の間に吻合を重ね、そのために篩状斑は著明に緻密化していることである。したがつてこの両群における篩状斑の緻密化には、この新生された細線維が重要な役割を演じている。

第4群：膠原線維と細網線維には膨化と蛇行とが認められるが、その程度はいずれも第1群よりも軽く、細網線維の増加は全く認められない。

第5, 第6, 第7群：第2, 第3群と同様に増生した細網線維が健全マウスに癌細胞を移植し、同時間飼育したものよりも遙かに多数の癌細胞に纏絡し、癌細胞が更に広く膠原線維の部位にまで及んでいるものがある。しかしその数は最終注射後、腹水癌移植までの経過時間には関係がない。

線維の蛇行や細網線維増加の程度は第2群や第3群との間に著差を認めないが、膨化は多少増強し、そのために線維間の間隔が狭隘となつて癌細胞がその間に挟まれ、増加した細線維によつて纏絡されている（図

19). このように細線維に取り囲まれた癌細胞の多くは輪郭が不鮮明となり、中には核の濃縮や破壊された像を呈するものもある(図20).

第5, 第6, 第7群の横隔膜の肉眼的所見では、腹膜面に結節形成を示すものではなく、漿膜面の混濁を観るのみで、その混濁の程度は第6, 第7群に多少強いように思われるがこの3群の間の差異は明瞭ではない。

#### 前胸壁周囲組織

第1～第4群と正常な前胸壁周囲組織所見との間には特別な差異は認められない。

第5, 第6, 第7群相互の間には組織学的に著差はないが、無処置群に比べて、肋間筋線維間や胸骨周囲の筋線維間への浸潤はもはや起らず、脂肪組織及び蹙珠結合組織間へ極めて軽度の癌細胞浸潤が認められるに過ぎない(図21)。しかし完全には阻止されない。

#### 上胸骨リンパ節

第1群：リンパ球は僅かに減少し、縁洞部の結合組織は軽度に増生、細網細胞の肥大が認められる。中間洞部・髄洞部、芽中心の組織像には著明な変化を認めない。

第2, 第3群：リンパ球が軽度に減少しているが、第1群に比べて特に著明であるとは思われない。縁洞部の結合組織増生は第1群に比べて著明で、一部は脂肪組織によつて置き換えられている。細網細胞の肥大は第1群と同程度であるが芽中心の軽度の減少が認められる。

第4群：異常所見はない。

上記の全群を通じて組織内に出血や硝子様変性は認められない。

第5群：縁洞部においてリンパ球の減少、結合組織の増生、細網細胞及び濾胞の肥大、軽度の癌細胞浸潤、出血などの変化を認めるが、多核白血球やプラズマ細胞の出現は認められない。髄洞部、芽中心ではリンパ球の減少は極めて軽度で、癌細胞もほとんど浸潤していない。しかし血管の拡張と芽中心の肥大とが認められる。

第6, 第7群：縁洞部の変化に加えるに髄洞部及び芽中心は高度の圧迫萎縮に陥り、リンパ球は数個づつ集つて、その集団が極めて少数散在するにすぎない(図22)。

癌細胞は第5群に比べてやや高度に転移し、リンパ組織は出血性傾向を示し、一部硝子様変性をきたしている(図23)。しかし多核白血球やプラズマ細胞は出現しない。

細網線維の態度を銀染色標本で検討すると、第5～

第7群相互の間には著差を認めない。一般に縁洞部に最も著明に、ここから濾胞内にのび、髄洞部まで著しく増生している。しかし芽中心では増生は認められない。増生した線維には膨化や断裂が著しいが、癌細胞との関係については明らかではない(図24)。

## 2. カルチノフィリン

### 横隔膜

第1群：膠原線維及び細網線維は著明に膨化し、細網線維の銀染色性が低下していることが目立つ。すなわち篩状斑の部位で最も細い線維でも正常篩状斑の比較的太い細網線維に近く、色調も褐色に近く、膠原化の傾向が認められる。細網線維の増加は全く認められない。

第2, 第3群：膠原線維の態度は第1群と異ならないが、中には線維の膨化や断裂が著明で染色性の低下の高度なものがある。篩状斑には極めて軽度ではあるが嗜銀性の細線維の増加が認められる。しかし増加の程度はナイトロミンに認められたほど強くはない。また在来の細網線維は第1群のそれと同程度に膨化し篩状斑は狹隘になつている(図25)。

第4群：変化は膠原線維の部分に著明である。すなわち各線維の著しい膨化と蛇行とが認められ、各線維間は極めて狭くなつている。細網線維の膨化は他群に比べて著しくなく、網の眼の大きさも正常篩状斑と大差がない。

第5, 第6, 第7群：全例にほぼ一様の所見を得た。第1～第3群で観察されたように膠原線維、細網線維の膨化が目立ち、染色性もほぼ同程度に低下している。また中には線維の断裂の認められるものもある。癌細胞は主に篩状斑の部位にのみ認められ、その数も少ない。第2, 第3群に認められたような極めて軽度ではあるが増加した細い細網線維が癌細胞を取り囲み、これに纏絡しているものもある。しかし癌細胞の境界はおおむね鮮鋭で、核の濃縮されたものや破壊されたものなどは見あたらない。

第5, 第6, 第7群の横隔膜肉眼的所見：横隔膜腹膜面の結節形成は全例に認められない。しかし混濁の程度はナイトロミン群に比べて著しく高度で且つ筋状部に強く、無処置群との間に著しい相異がない。これらの所見はこの3群の間では著差が認められない。

### 前胸壁周囲組織

第1～第4群：正常組織像と異ならない。

第5, 第6, 第7群：各群相互の間に著差を認めない。脂肪組織、結合組織などへの癌細胞の浸潤は著しく減



少し、中には浸潤の全く認められないものがあり、あるいは癌細胞が内胸リンパ管内に塞栓状に存している像の観察されるものもある。このような例では癌細胞のリンパ管外への漏出や浸潤はもはや証明されない(図27)。

#### 上胸骨リンパ節

第1群：緑洞部、中間洞部、濾胞、芽中心など、いづれも正常リンパ節像と異ならないが、血管のかなり強度の拡張が目だつ。しかし出血性傾向は認められず、組織全体として萎縮や崩壊あるいは増生、肥大などの所見はない。

第2群：緑洞部、中間洞部に結合織の軽度の増生と絛網細胞の軽度の肥大及び出血性傾向が認められる。芽中心の減少もしくは肥大や、組織全体に硝子様変性及びリンパ球の減少などは認められない。

第3群：緑洞部における絛網細胞の肥大が目だつが結合織の増生は第2群に比べて特に著明とは思われない。小出血及び硝子様変性が観察されるがいずれも軽度で、リンパ球の変化や芽中心の特別な異常所見は認められない。

第4群：重曹水の間接作用による特別な変化は惹起されない。

第5群：緑洞部には癌細胞の浸潤が著明で、リンパ球は減少し、その間に散在するにすぎない(図27, 図28)。濾胞は一般に癌細胞の圧迫によつて萎縮し、芽中心には数個のリンパ球の小集団が散在し、他は崩壊して癌細胞の浸潤も著明である。緑洞部における絛網細胞の肥大と結合織の軽度の増加とを認め、中間洞部及び芽中心部に極めて軽度の出血を認める。多核白血球やプラズマ細胞の出現、血管の拡張、硝子様変性などは認められない。

第6群：緑洞部、濾胞部及び芽中心のリンパ球減少の程度は、第5群に比べて特に著しいとは思えないが硝子様変性が目だつ。出血性傾向は前群よりもむしろ減少している。緑洞部の絛網細胞の肥大、結合織の増生、癌細胞浸潤などの程度も第5群と著差がない。また多核白血球、プラズマ細胞などの出現を認めない。

第7群：正常リンパ節の構造は認められず、緑洞部は拡張して癌細胞が浸潤している。リンパ球の減少が特に著しく、正常なリンパ球は少数しか存在しない。濾胞部、芽中心部でも同様に崩壊が高度で、破壊された細胞は相互に融合して原形を止めない。しかし硝子様変性や出血は軽度で、多核白血球やプラズマ細胞などの出現を認めない(図29)。

第5, 第6, 第7群の銀染色標本を検討すると、各群にほぼ共通の所見が得られる。すなわち緑洞部の絛網線維の増生が認められ、この線維の一部は濾胞に達しているが、芽中心には増生を認めない(図30)。増生した線維には膨化と断裂が認められるがナイトロミン群ほど著しくはない。絛網線維と癌細胞の関係については不明である。

#### 3. ザルコマイシン

##### 横隔膜

第1群：膠原線維の膨化と蛇行、絛網線維の軽度の膨化が認められる。他の制癌剤に比べて特異なことは既に第1群において細い嗜銀性線維の増加が認められることである。しかしその程度が軽度であるため、篩状斑は正常のものに比べて僅かに狹隘になつてに過ぎない。

第2, 第3群：ほぼ一様の所見を呈する。すなわち膠原線維と絛網線維の膨化及び蛇行は著明ではなく、これに反して嗜銀性細線維の増加が極めて高度である(図31)。このために網の眼は非常に狭くなつて、著しい例では細い線維によつてほとんど網の眼が充填されているものさへある。

第4群：膠原線維の膨化、蛇行のみが認められ、絛網線維にはそれらの変化は起らず且つ増加も認められない。

第5, 第6, 第7群：膠原線維と絛網線維の膨化蛇行及び絛網線維増加などの所見は第2, 第3群と異ならないが、癌細胞が篩状斑に捕捉されている。それらの癌細胞には絛網線維が纏絡し、捕えられた癌細胞の核は、あるいは境界不鮮明に膨大し、あるいは逆に縮少し、あるいは崩壊して種々の像を呈するが、絛網線維と癌細胞の間には、たとえば原形質による連絡などというような特別な組織学的な関係は認められない。

##### 第5, 第6, 第7群の横隔膜肉眼所見

横隔膜腹膜面の混濁の状態はナイトロミン群に類似している。無処置群に比べてその程度は軽く、3群の間の差異は明瞭ではない。漿膜面の結節形成を示すものではなく、この点は他の制癌剤に共通である。

##### 前胸壁周囲組織

第1～第4群：正常組織と異ならない。

第5, 第6, 第7群：各群相互の間には特別な差異を認めない。脂肪組織、結合織及び筋線維間などへの癌細胞浸潤の全く起らないものもあるが、結合織へ浸潤したもので、癌細胞が前胸壁内側の鬆疎結合織へ軽度に浸潤しているものを認める。しかし無処置群に比べ



て一般に極めて軽度である(図34, 図35)。

#### 上胸骨リンパ節

第1群: 縁洞部の一部が脂肪織で置き換えられ(図32), 細網細胞の肥大が著明である。結合織の増生及びリンパ球の減少は軽度である。芽中心は一般に減少し組織全体の中に軽度の硝子様変性と出血とが広く混在している。

第2, 第3群: 縁洞部の出血の高度なものがある(図33)。また組織中に著明な出血と軽度の硝子様変性とが混在しているものが多い。細網細胞の肥大と結合織の軽度の増生とが認められる。

第4群: 特別な異常所見は認められない。

第5群: 縁洞部に癌細胞の浸潤を認めるが非常に僅少である。これに反して細網細胞の肥大と結合織の増生が著明である。リンパ球の減少は極めて軽度で(図36), 髄洞部, 芽中心もほぼ正常の構造を有し, 圧迫萎縮の像は認められない。縁洞部以外への癌細胞浸潤も甚だ軽微である。

第6, 第7群: 縁洞部の拡張著明で, 一部脂肪織によって置き換えられている。しかしこの部位への癌細胞浸潤やリンパ球の減少などは極めて軽度である。髄洞部及び芽中心は正常の組織像を示し, 圧迫萎縮や肥大増生などの所見を呈しない。中間洞部に硝子様変性を認めるものもあるがカルチノフィリン群に比べて極めて軽度で, 多核白血球やプラズマ細胞などの出現は認められない。

第5～第7群の銀染色標本では, 他の制癌剤使用群に比べて細網線維の増加が著明で(図37), 縁洞部, 髄洞部のみならず芽中心に至るまで著しく増生し, 部位的な差異を認めない。各線維には膨化や断裂が認められるが, ナイトロミン群ほど著しくはない。しかし癌細胞との関係については不明である。

#### 4. マイトマイシン・C

##### 横隔膜

第1群: 篩状斑部に極めて線細な細網線維の増加が著しく, 在来の細網線維間を連絡し, 増生した線維は相互に吻合し, それによつて網の眼は非常に狭くなっている。特に著しい例では, 篩状斑が, 新生された細網線維で全く充填されているものがある。このように高度な変化は他の制癌剤には認められなかつたところである(図38)。

膠原線維並びに細網線維の膨化, 蛇行は特に著しいとは思われず, 染色性の低下も認められない。

第2, 第3群: 篩状斑部に細網線維の増生される程度

は第1群と異ならない。こゝでも極めて細い細網線維の著明な増加が認められ, 甚だしい例では篩状斑は全く充填されて網の眼を認めえないものがある。

膠原線維及び在来の細網線維の膨化, 蛇行は著明ではなく, その程度は第1群と異ならない。

第4群: 膠原線維の軽度の膨化, 蛇行を認めるが, 細網線維にはそれらの変化は起らず, 正常な篩状斑に比べて特に緻密化しているとは思われない。

第5, 第6, 第7群: 全例にほとんど共通の変化が認められる。すなわち, 篩状斑部の細網線維の増加は第1～第3群の程度と異ならないが, この部分に癌細胞が捕捉され, おのおのの癌細胞は新生された細い細網線維によつて纏絡され, そのほとんどすべての細胞に核の濃縮, あるいは膨大, あるいは崩壊などの変化が観察される。しかし細網線維と癌細胞の間には特別な組織学的関係は認められない。

第5, 第6, 第7群の横隔膜肉眼的所見: 他の制癌剤と同様に, 横隔膜腹膜面は混濁しているが, 肉眼的に結節形成は認められず, 且つこの3群の間の差異は明瞭ではない。

#### 前胸壁周囲組織

第1～第4群: 正常組織と異ならない。

第5, 第6, 第7群: 各群相互の間には特別な差異を認めない。脂肪組織, 結合織及び筋線維間などへの癌細胞の浸潤は全く起らず, 特に内胸リンパ管周囲にさえ癌細胞がほとんど認められないことは, 他の制癌剤に比べて特異な点である(図39, 図40)。

#### 上胸骨リンパ節

第1群: 洞系殊に縁洞部の出血性傾向が著しく, 毛細血管の拡張も著明である。リンパ球減少, 細網細胞濾胞及び芽中心の肥大などは認められない。

第2群: 毛細血管の拡張, 出血像が部位の特異性なく広く混在し高度である。リンパ球減少, 細網細胞, 濾胞及び芽中心の肥大などは観察されない。

縁洞部, 中間洞部の細網線維の増生及び断裂が著明である(図41)。

第3群: 縁洞部, 中間洞部の毛細血管拡張及び出血性傾向は前2群と同程度であるが, これに更に硝子様変性が加わっている(図42)。リンパ球減少, 濾胞及び芽中心の異常などは認められないが, 細網細胞の軽度の肥大が認められる。

縁洞部の細網線維は第2群と同程度に増生しているが断裂が著しい。

第4群: 特別な異常所見は認められない。

第5, 第6, 第7群: 他の制癌剤に比べて特に著しい点は, リンパ節への癌細胞転移が認められないことである。若干例の縁洞部に数個の癌細胞が存するのみで, リンパ節の構造は第1~第3群のそれと大差がない。すなわち, 縁洞部の出血像, 中間洞部の硝子様変性と出血像とが広く混在しているが, 濾胞や芽中心の圧迫萎縮などは認められない。リンパ球は極めて軽度減少しているが他群の像と著差を認めない(図43, 図44)。

第5~第7群銀染色標本では, 縁洞部及び中間洞部における細網線維の増生は, ザルコマイシン使用群と同程度であるが, 血管周囲ではその程度が増強し, 細い線維の増加が目立つ(図45)。

全群を通じて多核白血球やプラズマ細胞の出現は認められず, 他の制癌剤に認められたような脂肪織化の像は観察されなかつた。

#### 小 括

健康マウスの腹腔内にナイトロミン, カルチノフィリン, ザルコマイシン及び, マイトマイシンCを注射した際(第1~第3群), 及び注射後一定時間を経てエールリッヒ腹水癌を腹腔内に移植して(第5~第7群)次の知見を得た。

#### 1. 横隔膜

a いづれも篩状斑の緻密化が惹起されるが,

I) マイトマイシンCの第1~第3群及びナイトロミン, ザルコマイシンの第2, 第3群では主として細網線維の増加による結果である。その中でも特にマイトマイシンCによる増加は著明である。

II) カルチノフィリン群では細網線維の増加は甚だ軽微であるか, あるいは全く認められず, 膠原線維及び細網線維の膨化蛇行による結果である。

III) 蒸溜水や生理的食塩水によつても軽度の膨化蛇

行が起るが, 重曹水の場合には甚だ著明となる(表3)

b 第5~第7群では肉眼的に横隔膜腹膜面に癌細胞の腫瘤形成は認められず, 漿膜面混濁のみが認められる。この混濁はカルチノフィリン群に最も著明である。

組織学的にマイトマイシンC, ナイトロミン及びザルコマイシン群では, 増加した細網線維によつて纏絡された癌細胞が破壊される像を呈するものが多いが, マイトマイシンCではその傾向が特に著しく, カルチノフィリン群では少ない。

#### 2. 前胸壁周囲組織

a 第1~4群は正常像と異ならない。

b 第5~7群では

I) 内胸リンパ管内及びその周囲組織に癌細胞の認められないもの

II) 内胸リンパ管内に癌細胞が塞栓状に止まつて, もはや管外への漏出浸潤の起らないもの

III) 脂肪織, 鬆疎結合織に極めて僅かに浸潤するものの3群に分ちうる。

この中第1群の変化はマイトマイシンC使用群に観察されるが, 他の2群の変化については制癌剤による特異性はない。

#### 3. 上胸骨リンパ節(表4)

a 各薬剤ともに細網線維の増加, 細網細胞の肥大が認められ, 殊に前者の変化はマイトマイシンC, ザルコマイシンで著しく, カルチノフィリン群に最も弱い。

b マイトマイシンC及びザルコマイシンの全例とカルチノフィリン第2, 第3群に出血像が認められるがマイトマイシンC群ではその程度が特に著しい。

c リンパ球はザルコマイシンとナイトロミン群で

第3表 制癌剤の腹腔内注射による横隔膜の変化

| 制 癌 剤 |            | Nitromin |    |    |   | Carzinophilin |    |    |    | Sarkomycin |    |    |   | Mitomycin C |    |    |   |
|-------|------------|----------|----|----|---|---------------|----|----|----|------------|----|----|---|-------------|----|----|---|
| 動物群別  |            | 1        | 2  | 3  | 4 | 1             | 2  | 3  | 4  | 1          | 2  | 3  | 4 | 1           | 2  | 3  | 4 |
| 横     | 膨化         | +        | +  | +  | + | ++            | ++ | ++ | ++ | +          | +  | +  | + | +           | +  | +  | + |
|       | 蛇行         | -        | +  | +  | + | -             | -  | -  | ++ | +          | +  | +  | + | +           | +  | +  | + |
|       | 断裂         | -        | -  | -  | - | +             | ++ | ++ | -  | -          | -  | -  | - | -           | -  | -  | - |
| 隔     | 膨化         | +        | +  | +  | + | ++            | ++ | ++ | ++ | -          | -  | -  | + | -           | -  | -  | + |
|       | 蛇行         | -        | +  | +  | + | -             | -  | -  | ++ | -          | -  | -  | + | -           | -  | -  | + |
|       | 断裂         | -        | -  | -  | - | +             | ++ | ++ | -  | -          | -  | -  | - | -           | -  | -  | - |
| 膜     | 増加         | -        | ++ | ++ | - | -             | ÷  | ÷  | -  | +          | ++ | ++ | - | ++          | ++ | ++ | - |
|       | 篩状斑<br>緻密化 | +        | ++ | ++ | + | +             | +  | +  | +  | +          | ++ | ++ | + | ++          | ++ | ++ | + |

第4表 制癌剤のびエールリッヒ腹水癌の腹腔内注入による上胸骨リンパ節の変化

| 制 癌 剤   | Nitromin      | Carzinophilin | Sarkomycin    | Mitomycin C   |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 動 物 群 別 | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 |
| リンパ球減少  | +++-++        | -----         | +++-++        | -----÷÷÷      |
| 細網線維増加  | +++-++        | -++-++        | +++--         | +++--         |
| 細網細胞肥大  | +++-++        | -++-++        | +++--         | -----         |
| 脂 肪 纖 化 | -++----       | -++-++        | +----++       | -----         |
| 出 血 像   | -----÷++      | -÷÷÷÷++       | +++--         | +++--         |
| 硝子様変性   | -----         | -----         | +++-++        | -++-++        |
| 癌細胞浸潤   | -----++       | -----++       | -----÷++      | -----÷÷÷      |

は減少し、一部の脂肪纖化が目だつ。  
d 第5～7群では、癌細胞転移はカルチノフィリン群に最も著明で、ナイトロミンがこれに次ぎ、ザルコマイシンは更に輕微で、マイトマイシンCでは縁洞部に極めて少数の癌細胞を認めるにすぎない。しかし転移の認められるものでも無処置群に比べれば輕度である。  
癌細胞浸潤の程度は最終注射後、癌細胞移植までの時間の経過とは関係がないが、組織の変化は時間の経過とともに多少増強するように思われる。このことは特にカルチノフィリン群に著明で、マイトマイシンC群ではほとんど変化を觀ない。

第4章 考 按

横隔膜篩状斑が腹腔内異物の吸収路の1つであることは、木原及びその門下（1950）によつて立証されたが、われわれが第1に検討すべきことはエールリッヒ腹水癌細胞が果してマウスの横隔膜篩状斑から吸収されるものであろうかと云うことであつた。  
この通過性の限界に関しては von Recklinghausen (1862), Auspitz (1871), Muscatello (1895), Mac Callum (1903), Buxton and Torrey (1906), Florey (1928), Field and Drinker (1936), Gillilan and Conklin (1938), Allen (1936), Simer (1948), Bangham et al (1953) らの実験で1～8μの範囲が認められ更に最近 Lane Allen は腹腔内から横隔膜リンパ管内へ直径 22.5μ のパラフィン・アスファルト球の吸収されるのを觀察し、次いで Allen and Marck (1956) は家兎腹腔内への吉田肉腫細胞の移植によつて、腹腔内存在率を 100% とした時の横隔膜リンパ管内に 19.1

%吸収されるのを証明している。  
本邦では鄭が家兎、犬、蛙の赤血球を用いて検査し横隔膜篩状斑の吸収可能な限界は犬の赤血球 (6.8μ) までで、蛙の赤血球 (22.8μ) になると全く移行しないと結論している。  
しかしわれわれの実験では横隔膜矢状断面の切片標本所見と、腹腔内へ移植されたエールリッヒ腹水癌細胞が、移植後24時間目から横隔膜篩状斑の細網線維に纏絡される所見及び、胸骨周囲結合織への癌細胞浸潤の所見とは、この癌細胞の横隔膜通過の可能性を立証するものである。しかしその通過部位が木原らの実験における墨の粒子と同じように、横隔膜内皮の細胞接合質であるか、もし同一部位であるとすれば、どのような形で通過するか、そのほかに現在までに種々論議 (Florey, Mac Callum, Lane Allen, 鄭) されている吸収機転に関する問題などについては今後の研究にまたなければならぬ。  
癌細胞に限らず、他の異物が腹腔内に注入された場合、作用物質が何であろうとも、それに対する防禦反応が起ることは日常われわれの経験する所であるが、殊に血管やリンパ管の発達した横隔膜が諸種の刺激に対して鋭敏に反応するであろうことは容易に推測される。エールリッヒ腹水癌を注入した際にも、横隔膜篩状斑の膠原線維や細網線維には膨化と蛇行が起り、異物吸収能を低下させる方向に反応を示すが、このために篩状斑は緻密化し、癌細胞がこれらの線維に纏絡された像を觀るが、制癌剤殊にマイトマイシンC、ザルコマイシン及びナイトロミンなどを使用した際に觀られるような篩状斑の緻密化とはその成立機転を異にしている。すなわち制癌剤使用群では多かれ少なかれ細

網線維が増加し、その他に膠原線維と細網線維の膨化が加わつて網の眼が狭くなつたものである。その上、増加した細網線維によつて纏絡された癌細胞が崩壊の像を呈することは、この線維増加の現象に合目的性があるかである。したがつて横隔膜篩状斑の緻密化には、

1. 膠原線維と細網線維とが単独あるいは同時に膨化すること
2. 細網線維が増加すること、

の2変化が起るが、なかでも異物吸収能低下の目的のためには、細網線維の増加することが必要な条件である。

横隔膜篩状斑で捕捉を免かれた癌細胞は、内胸リンパ管へ入り、胸骨リンパ節群へ転移をきたすが、その際内胸リンパ管から周囲組織への癌細胞の漏出浸潤は、これらリンパ節群への転移が高度となり、そのためにそれより末梢リンパ管のうつ滞をきたすことや、あるいは内胸リンパ管自身の癌栓塞などによつてこの癌細胞の周囲組織への漏出現象が促進されるものと考えることが出来る。そもそもリンパ管は血管とは異なり、その本来の性質として変化に適應する性質に富んだ脈管であり、そのため局所に加えられた侵襲に應じて時には著しく拡張しうるものであることは今日の通念となつてゐる。また諸家の実験のように、リンパ管内異物吸収に際しいくらリンパ管内圧を充てても、どこでも一様にリンパ管外漏出が認められるとは限らない。リンパ管外漏出を招来するには、そのリンパ管に解剖学的特性が備わつておらねばならないもので、内胸リンパ管のリンパ管外墨汁漏出現象という特性は、既に手嶋、高和らの研究結果でも明らかのように、内胸リンパ管の全経過中に本現象の認められるところは、リンパ管壁周囲に細網線維やリンパ球浸潤などの存在する所のみであるという結論に達している。われわれも正常マウスについてこの現象を追試したが全く同一の所見を得た。

翻つて癌細胞の内胸リンパ管外漏出機転を考えてみると、癌細胞の場合もいづれも内胸リンパ管周囲脂肪組織や筋間結合組織など細網線維の存在する個所に一致して漏出してゐることから、内胸リンパ管のもつ特性がその主役を演じていると考えてよいであろう。

このために、reactive compounds, general cell poisons, あるいは radiomimetica などの言葉で表現されるナイトロミンと細胞学的に同一範疇に入れられるザルコマイシンによつて、リンパ幹管内皮の管外通

過性が抑制され、制癌剤によつて処理された動物にはもはや内胸リンパ管からの癌細胞漏出が起らないか、あるいはたといつても極めて軽度となるものと考えられる。このような観点からマイトマイシン C の作用機転もまたナイトロミンやザルコマイシンと同一系列に置かれてさしつかえないものと思はれるが、このほかに、横隔膜細網線維の増加が特に著しく、そのために癌細胞の通過が阻害されて、内胸リンパ管に到達する癌細胞の絶対数が甚だしく減少すると言ふ因子も考慮されなければならない。カルチノフィリンは細胞学的には前3者とはその作用機転を異にしている、われわれの実験からもわかるように、横隔膜線維を断裂させるような、むしろ破壊的な働きがあつて、横隔膜に対してはさして有効ではないが、直接間接に網内皮系に障害的に作用するであろうと予測した島田の仮説によく一致して、リンパ管内皮の機能を前3者と同様に抑制するものであろう。

またリンパ管外へ漏出した癌細胞が好んで脂肪組織鬆疎結合組織あるいは筋線維間へ浸潤して行く現象は、これら諸組織の周囲には脈管外通液路が発達している事実(木原, Renant, Laguesse, Nageotte)から説明される。

ある1個所に加えられた広義の異物またはその産生物質によつて灌流される所属リンパ節が、鋭敏に反応して防衛機能を發揮することもまた臨床的にしばしば経験される。エールリッヒ腹水癌をマウスの腹腔内に移植して3日目に、既に諸種の変化が上胸骨リンパ節にまで観察されるが、その変化を癌転移に関する萎縮の過程と見做すもの、転移成立のための準備状態であるとするもの、あるいは生体の防衛機転であるとなすものなど、必ずしも意見の一致をみない。上記諸説の論拠となるリンパ節の変化は、細網線維の増加、細網細胞の肥大、リンパ球の崩壊減少などである。われわれの実験ではエールリッヒ腹水癌の腹腔内移植のみでも、あるいは制癌剤を使用した場合のみでも同じような変化が起るが、制癌剤使用後に癌細胞を移植した例では、リンパ節細網線維の増加及び細網細胞肥大の程度の強いものほど、また芽中心の変化の少ないものほど癌細胞の転移浸潤が少ない。この成績を横隔膜細網線維の態度と併せ考えると、癌転移の阻止には細網線維系の増殖が重要な役割を演ずるものであることを知り細網線維化という変化は癌転移成立の準備状態とか、あるいはそのすべてが萎縮を示すものではなくて、防禦機転の1つの現われであると解してよい。

本実験で特に注目すべきことは、マイトマイシンC及びザルコマイシン使用群とカルチノフィリン使用群のあるものに於て、上胸骨リンパ節に出血像を認めたことである。石山らはザルコマイシンを用いた動物実験及び臨床実験で、腫瘍の中心部に著明な壊死と出血とを認めているが、この変化はどんなに高度に起つても腫瘍組織にかぎられ、それ以外のところにはまだ認められないと報告している。しかしわれわれは正常なリンパ節に高度の出血を認めている。出血部位に特異性はないが、被膜の内側、縁洞部、中間洞部に多く、濾胞内には認められない。したがってザルコマイシンが直接腫瘍に壊死を起させるか、あるいは動物体内の壊死因子に促進的に働いて上述の変化を起させる働きがあると云われている他に、正常リンパ節にも作用して上述のようなかなり高度の出血性傾向を与えるものであることがわかる。

マイトマイシンCが動物実験的あるいは臨床的に生体に著明な出血性傾向を与えるものであることは、諸家の成績で明かであるが、われわれの実験に於ても、他の制癌剤には認められない高度の出血性傾向が、特にリンパ節内に認められた。

以上の実験成績から、試験に対する制癌剤使用の有無、あるいはまた横隔膜面における肉眼的な癌細胞転移の有無に関係なく、前胸壁周囲組織や上胸骨リンパ節に癌細胞の浸潤転移などが観察されることは注目すべきことであるが、マイトマイシンCが癌細胞の転移浸潤の阻止に関しては極めて有効であることも看過できない。

翻つて臨床面から考察すると、腹部内臓諸器官の癌腫では、開腹時たとえ腹膜殊に横隔膜腹膜面に肉眼的に転移の所見がなくても、既に腹腔内に散つた個々の癌細胞が吸収されている可能性があり、また手術侵襲によつて、あらためて播種される可能性のある癌細胞が、遠隔転移をきたすということもあり得ることも考えられるので、この点を特に考慮に入れると、術前かなり強力に制癌剤を使用して上記の可能性を阻止する方法を構すべきではなからうかと提言したいのである。

## 第5章 結 語

マウス腹腔内に1cc中の癌細胞数約2～4億のエールリッヒ腹水癌0.4ccを移植した際に、横隔膜篩状斑のとの態度、内胸リンパ管から漏出した癌細胞の前胸壁周囲組織への浸潤及び、上胸骨リンパ節転移の状態を観察し、次いで市販2,3の制癌剤を腹腔内に注射し

て、横隔膜篩状斑から上胸骨リンパ節に至る吸収路がいかなる変化をきたし、この変化がひいてはエールリッヒ腹水癌の吸収、浸潤、転移などの阻止にいかなる役割を演ずるかを特に組織学的に研究して次の結果を得た。

A. エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植に関して、

1. 癌細胞は横隔膜内皮から篩状斑を通過し、内胸リンパ管へ吸収され得る。

2. 移植24時間目から横隔膜膠原線維及び紅網線維は著しく膨化蛇行し、篩状斑は緻密化して癌細胞の通過を阻止せんとするが、而もお内胸リンパ管周囲組織や上胸骨リンパ節への浸潤や転移は著明である。

3. 移植5日目から前胸壁周囲組織へ漏出した癌細胞は脂肪組織へ最も著明に、次いで鬆疎結合組織に浸潤し、最も高度な場合には筋線維間へも及ぶ。

4. 移植3日目から上胸骨リンパ節への転移が認められ、リンパ節は癌細胞による圧迫萎縮の像を呈する。

5. 横隔膜の肉眼的所見で腹膜面に癌細胞転移が認め得ないものでも、前胸壁周囲組織あるいは上胸骨リンパ節への浸潤または転移が起つている。

B. 試験体重1kg当り、ナイトロミン1mg、カルチノフィリン200単位、ザルコマイシン0.02g使用群では、無処置群及び対照群に比べて著変はないが、それぞれ2mg・300単位、0.04g以上使用群及びマイトマイシンC0.04mg以上使用群（全例）では、

1. 横隔膜篩状斑の紅網線維は著しく増加し、網の眼は狹隘になつて癌細胞吸収機能は著しく低下する。しかも増加した紅網線維に纏絡された癌細胞の多くは退化変性に陥る。線維増加の傾向はマイトマイシンCに最も強く、ザルコマイシン、ナイトロミンこれに次ぎ、カルチノフィリンでは非常に微弱で、むしろ線維の膨化が著しい。

2. 前胸壁周囲組織殊に脂肪組織、鬆疎結合組織への癌細胞浸潤は著しく低下し、中には内胸リンパ管内に栓塞して、もはや漏出や浸潤の起らないものもある。

3. 上胸骨リンパ節では紅網線維の増加及び紅網細胞の肥大の著しいものほど、また芽中心の変化の少ないものほど癌細胞の転移が少ない。この所見はマイトマイシンC、ザルコマイシン、ナイトロミンに著明で、カルチノフィリンには弱い。

4. しかし制癌剤そのものによつてエールリッヒ腹水癌細胞が直接影響されていないことを確認できた。

5. 以上の実験成績から、臨床的に腹部内臓の癌腫に手術侵襲を加える際には、あらかじめ制癌剤などを

もつて、吸収路の機能低下もしくは廃絶をはかるべきことを強調したい。

謝辞. 擲筆するに臨み、御懇篤な御教示を賜わつた関西医科大学外科学教室岡宗夫教授、山本政勝助教授並びに快よくエールリッと腹水癌を御分譲くださった武田薬品株式会社研究所梶原眞博士に深甚の謝意を表します。

# 主 要 文 献

- Allen, L. and Marcek, J.: Quantitative data on lymphatic absorption of blood, yeast and tumor cells. *Anat. Rec.*, **124**, 2, 449, 1956.
- Allen, L.: On the penetrability of the lymphatics of the diaphragm. *Anat. Rec.* **67**, 89, 1936.
- Allen, L. and Vogt, E.: A mechanism of lymphatic absorption from serous cavities. *Am. J. Physiol.*, **119**, 776-782, 1937.
- Altshuler, C. H. et al.: Acid mucopolysaccharide in degenerative disease of connective tissue, with special reference to serous inflammation. *Am. J. Path.*, **27**, 141, 1951.
- cit. Ackerman, L. V. and Wheat, M. W.: *Acta Ca.*, **10**, 143, 1955.
- Bangham, A. D., Magee, P. N. and Osborn, S. B.: The effect of inflammation and other factors on the movement of radioactive glass particles from the peritoneal cavity. *Brit. J. Exp. Path.*, **34**, 1, 1-11, 1953.
- Black, M. M., Kerpe, S. and Speer, F. D.: Lymph node structure in patient with cancer of the breast. *Am. J. Path.*, **29**, 505-521, 1953.
- Chun-Mo Chung (鄭準謨): 諸種要約下に於ける腹膜の有形粒子吸収に就いて. *京都医学雑誌*, **34**, 10, 541-553, 1937.
- 同上(其の二) *京都医学雑誌*, **34**, 11, 636-646, 1937.
- 同上(其の三) *京都医学雑誌*, **34**, 12, 697-705, 1937.
- Chun-Mo Chung (鄭準謨): 横隔膜に於ける Stomata とリンパ管との関係に就いて. *日外宝* **14**, 4, 876, 1937.
- Florey H. and Witts L. J.: Absorption of blood from the peritoneal cavity. *Lancet*, **1** 1323-1325, 1928.
- 秦藤樹: 腫瘍の化学療法, *臨床外科*, **13**, 2, 174-181, 1958.
- Hata, T. et al.: Carzinophilin, a new tumor inhibitory substance produced by Streptomyces. *I. J. Antibiotics. Ser. A-B*, **7**, 107-112, 1954.
- Hata, T. et al.: Mitomycin, a new antibiotic from Streptomyces. *I. J. Antibiotics, Ser. A*, **9**, 141-146, 1956.
- 堀井五十雄: リンパ節の構造. *血液学討議会報告第6輯*, 45-61, 永井書店, 1954.
- Isaka, H.: Silver fiber of ascites hepatoma. *Tr. Soc. Path. Jap.*, **43**, 342-343, 1954.
- 石山俊次: ザルコマイシン—抗悪性腫瘍物質について— *Chemotherapy*, **4**, 4, 197-200, 1956.
- 石山俊次: ザルコマイシンの臨床, *ザルコマイシン* 87-116, 医学書院, 東京, 1955.
- Kanamori, H., et al.: Studies on antitumor activity of Mitomycin. *J. Antibiotics, Ser. A*, **10**, 120-127, 1957.
- 小宮悦造, 古庄乙彦: *臨床血液学図説*. 第4輯 日本医学書出版KK (昭和25年)
- 木原卓三郎: 筋膜のリンパ管系其の一, *京都医学雑誌*, **23**, 3, 1925.
- 其の二, *京都医学雑誌* **23**, 4, 1925.
- 其の三, *京都医学雑誌* **23**, 5, 1925.
- 其の四, *京都医学雑誌* **23**, 6, 1925.
- 木原卓三郎: 脈管外通液路系, *血液学討議会報告第3輯*, 118-159, 永井書店, 1950.
- Marshall, A. H. E.: Reactions in lymph nodes draining x-irradiated and carcinogen treated tissues. *Brit. J. Cancer*, **10**, 2, 307-311, 1956.
- 宮地徹, 高木文一: リンパ節の病変, *臨床組織病理学*, 36, 杏林書院, 東京 昭31
- 額賀弘, 松尾一郎: 転移を蒙らざる子宮癌局所腫脹リンパ腺の病理組織学的所見概括とその意味付け (前侵入性変化の吟味) 癌, **41**, 138-140, 1950.
- 太田邦夫: 癌の転移 癌研究の進歩, 398-399, 医学書院, 東京, 1956.
- 太田邦夫, 曾根正義: Studies on stromal reactions of the regional lymph nodes in cancer. *Gann* **40**, 35-43, 1949.
- 大星章一他: 悪性腫瘍化学療法の実験的研究, 第6報. 各系腹水腫瘍に対する Nitromin の抗腫瘍性に就いて. *Chemotherapy*, **4**, 2, 113-117, 1956.
- Odor, D. L.: Electron microscopic study of absorption of particulate matter from the peritoneal cavity. *Anat. Rec.* **124**, 2, 467, 1956.
- 酒井克治, 他: 実験腫瘍に対する mitomycin の抗腫瘍性について. *Chemotherapy*, **5**, 222-223, 1957.
- Suzuki, S.: Ueber die Resorption in Omentum majus des Menschen. *Virch. Arch. Bd*, **202**, 238, 1910.
- 芝茂, 他: Mitomycin X の実験的研究. *Chemotherapy* **5**, 322-323, 1957.
- 島田信勝: カルチノファイリン (抗腫瘍物質) の臨床的研究. 制癌剤の現況(1)—日医誌, **33**-5, 263-274, 1950.

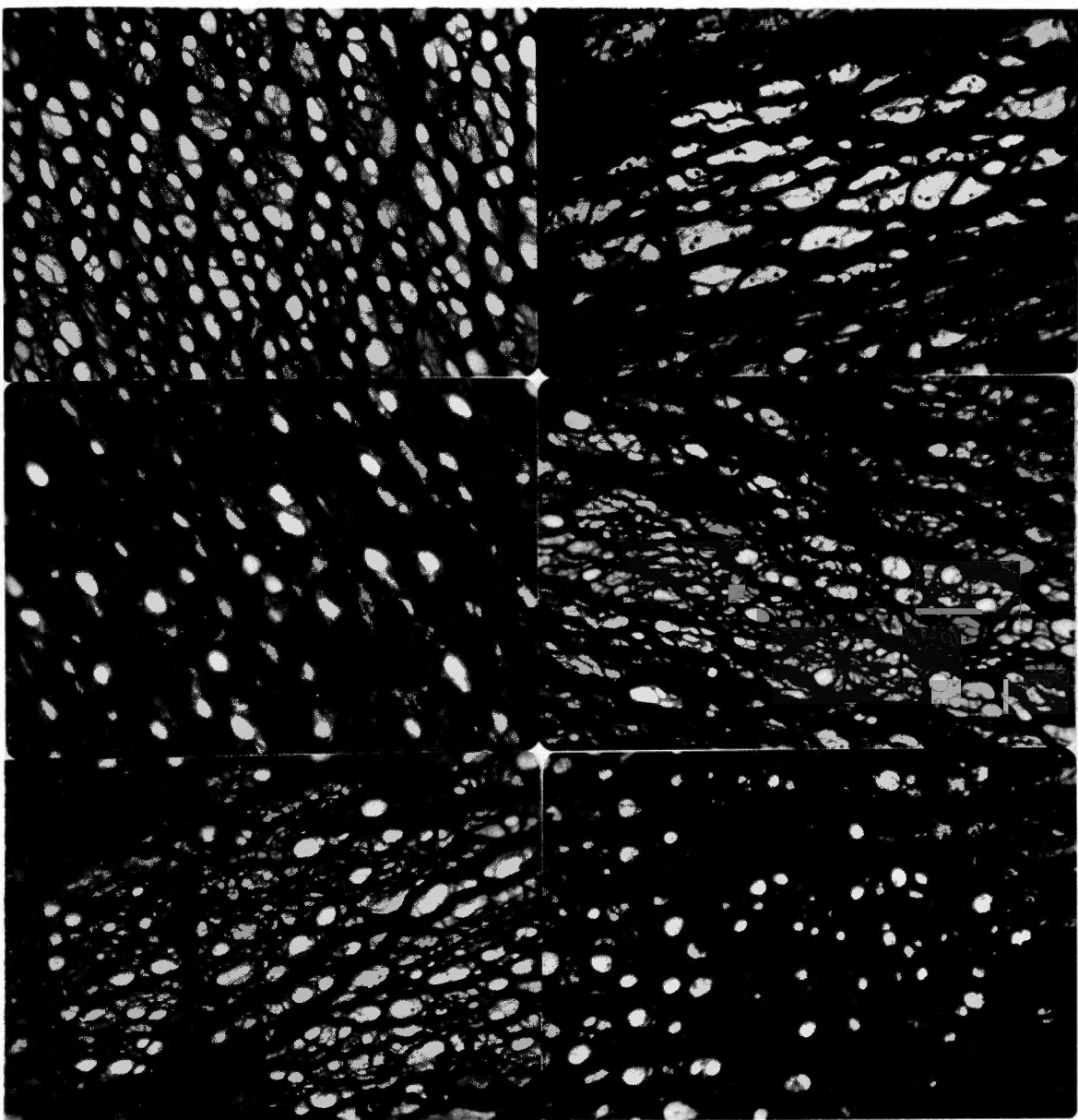


- 38) 島田信勝：カルチノフィリン， Chemotherapy, 4, 2, 192-196, 1956.
- 39) 島田信勝：カルチノフィリン， 臨床雑誌内科， 1, 3, 488-502, 1958.
- 40) 白羽弥右衛門：ナイトロミン—抗腫瘍物質について—主としてナイトロミンの動脈内挿管投与について—Chemotherapy, 4, 4, 201-204, 1956.
- 41) Simer, P. H.: The passage of particulate matter from the peritoneal cavity into the lymph vessels of the diaphragm. Anat. Rec 101, 333-351, 1948.
- 42) 桜井欽夫：制癌物質の研究に於ける基本的問題—化学療法の理論—癌研究の進歩 559-569, 医学書院 東京, 1956.
- 43) Steinbeck, A. W. and Courtice, F. C.: The lymphatic drainage of plasma from the peritoneal cavity of the cat. Am. J. Path. 29, 3, 161-169, 1953.
- 44) 手嶋五州：腹膜異物吸収にあたりリンパ管に現るる諸現象特にリンパ管壁の異物通過性に就いて， 日外宝， 9, 585, 1932.
- 45) 手嶋五州：リンパ管壁の異物通過性に及ぼすレントゲン線の影響 日外宝 9, 4, 896-901, 1932.
- 46) 高和修：家兎内乳リンパ管壁に於けるリンパ小結節， リンパ浸潤の出現並びにその異物通過性に就いて， 京都医学雑誌， 40, 6, 1943.
- 47) 田代勝州：生体リンパ系統特に腹腔所屬リンパ系統， レ線学的並に組織学的研究， 日外会雑誌， 31, 430, 1933.
- 48) 滝沢敏正：胃癌所屬リンパ腺転移に関する組織学的研究， 癌， 41, 83-84, 1950.
- 49) 田口正門：腹腔異物吸収に関する実験的研究 其の一 産婦人科紀要， 26, 10, 849-863, 1943.
- 50) 其の二 産婦人科紀要 26, 10, 863-871, 1943.
- 51) 其の三 産婦人科紀要 26, 10, 872-874, 1943.
- 52) 武田進：腫瘍細胞—抗癌剤の作用機序—90-110—転移と変性—111-118.— リンパ腺穿刺診断—184-188. 腫瘍細胞 永井書店 大阪 1956.
- 53) Umezawa, H. et al.: Sarkomycin, an antitumor substance produced by *Streptomyces* J. Antibiotics. Ser. A. 6, 101, 1953.
- 54) Usubuchi, I., et al.: Inhibitory effect of Mitomycin C upon experimental tumors. Gann 48, 447-448, 1957.
- 55) 臼淵勇：Mitomycin X の実験腫瘍に対する効果， Chemotherapy, 5, 222, 1957.
- 56) 臼淵勇， 他：Mitomycin C の実験腫瘍に対する治療効果， Chemotherapy, 6, 378-392, 1958.
- 57) 山本正， 山岡静三郎：癌の化学療法剤， 癌研究の進歩 572, 医学書院 東京 1956.
- 58) 山本政勝：胸部外科学会雑誌， 5, 3, 313, 1957.
- 59) 吉用富三：吉田肉腫 寧楽書房 東京， 1949.

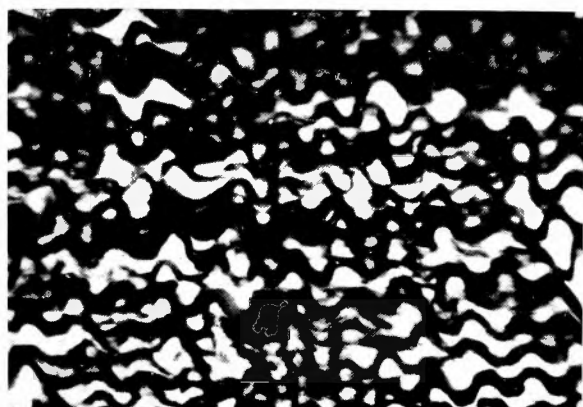
### 付 図 説 明

- 第1図 正常な横隔膜伸展銀染色標本 細い細網線維が分岐や吻合を重ね， 線維の輪郭が鮮鋭である。(×400)
- 第2図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植24時間目の横隔膜伸展銀染色標本 (No.67) 線維の蛇行が著明である。(×100)
- 第3図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植3日目の横隔膜伸展銀染色標本 (No.70) 癌細胞の纏絡されていない部分の篩状斑で線維の膨化が著明。(×400)
- 第4図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植5日目の横隔膜伸展銀染色標本 (No.57) 膠原線維， 細網線維は著明に膨化し， 癌細胞が多数纏絡されている。(×400)
- 第5図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植7日目の横隔膜伸展銀染色標本 (No.59) 癌細胞が最も細い細網線維に纏絡されている。(×1,000)
- 第6図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植7日目の前胸壁脂肪組織 (No.57) 癌細胞の著明な浸潤 (×100)
- 第7図 同上， 癌細胞の脂肪細胞間隙への浸潤 (×400)
- 第8図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植7日目の前胸壁鬆疎結合組織 (No.57) 癌細胞の著明な浸潤 (×100)
- 第9図 正常な上胸骨リンパ節 (×100)
- 第10図 同上 (×400)
- 第11図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植3日目の上胸骨リンパ節 (No.69) 洞系， 濾胞の圧迫萎縮。(×100)
- 第12図 同上 癌細胞を散見する (×400)
- 第13図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植7日目の上胸骨リンパ節 (No.71) 濾胞の圧迫萎縮が著明で， 正常リンパ球は散在しているに過ぎない， 正常リンパ節の構造は認められない。(×100)
- 第14図 同上 (×400)
- 第15図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植7日目の上胸骨リンパ節， 銀染色標本。(No.71) 細網線維の増生著明であるが， 膨化と断裂が認められる。(×100)
- 第16図 エールリッヒ腹水癌の腹腔内移植7日目の横隔膜矢状断面。(No.70) 横隔膜筋状部の一定の部位から内皮下に吸収された癌細胞が筋線維間を肋膜面に向つて浸潤している (×200)
- 第17図 同上 (×400)

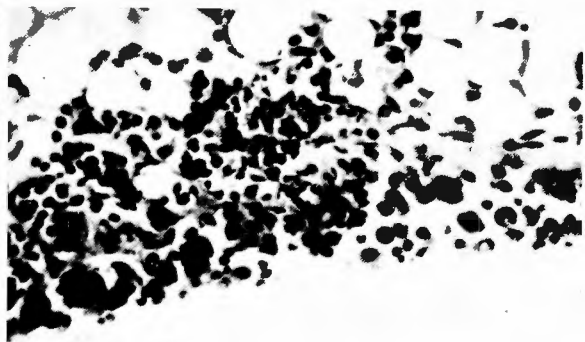




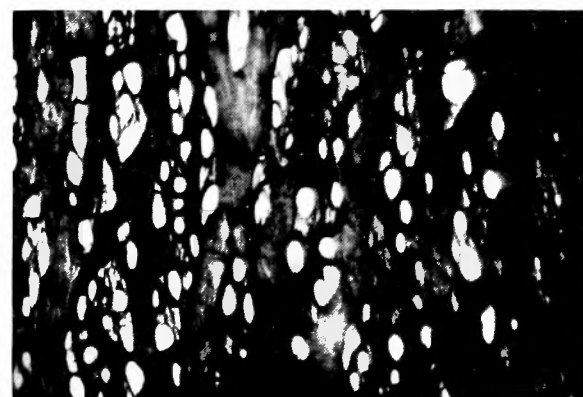
第 2 図



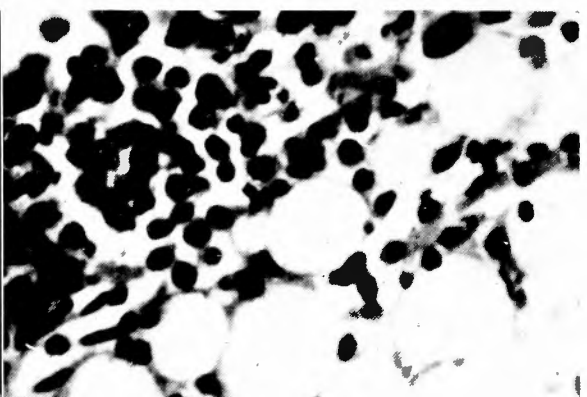
第 6 図



第 3 図



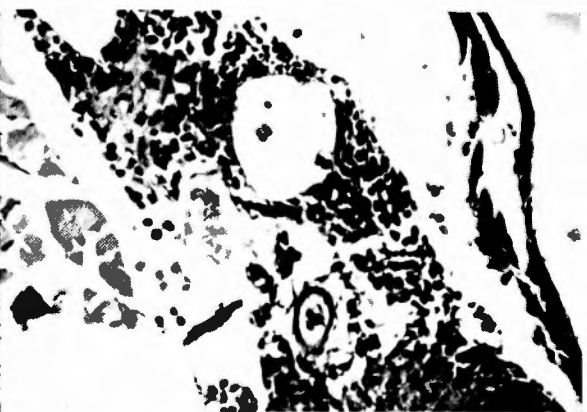
第 7 図



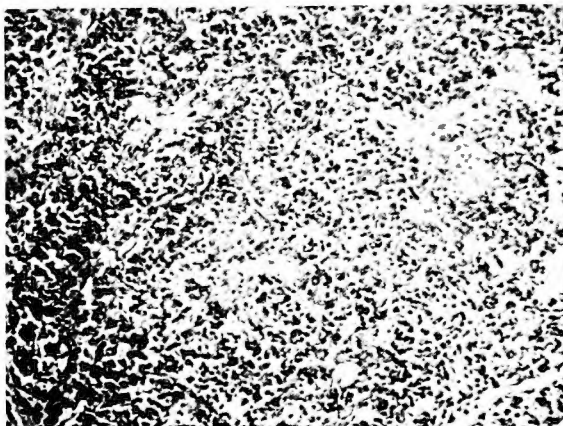
第 5 図



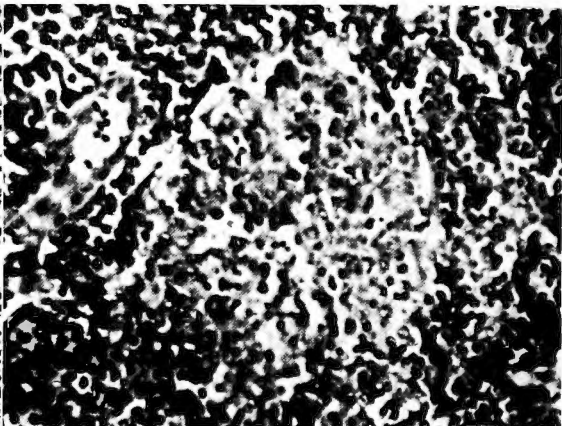
第 8 図



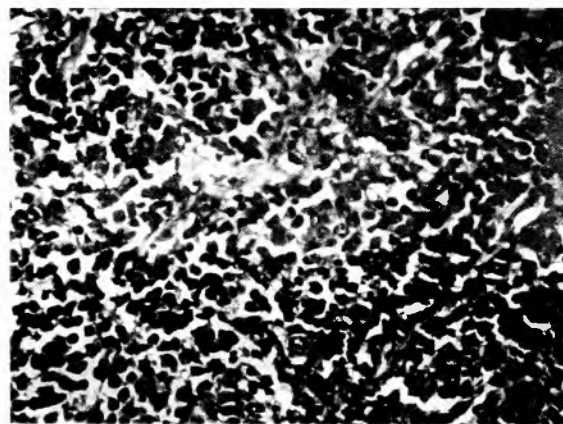
第 9 図



第 12 図



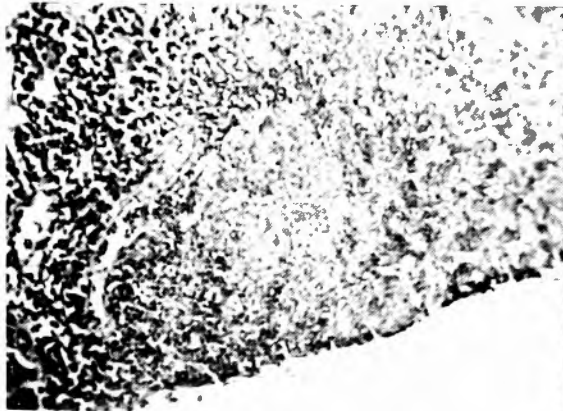
第 10 図



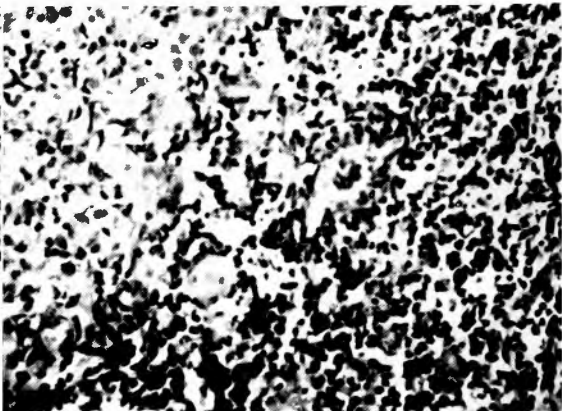
第 13 図



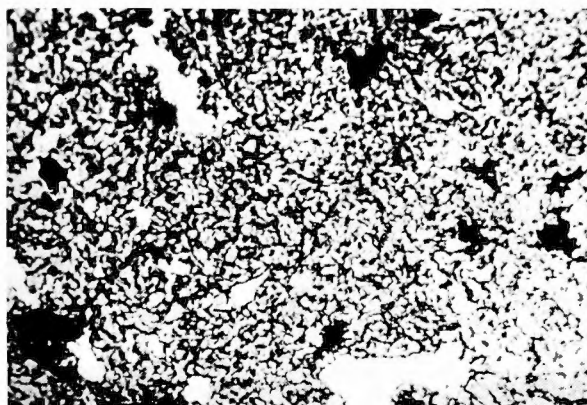
第 11 図



第 14 図



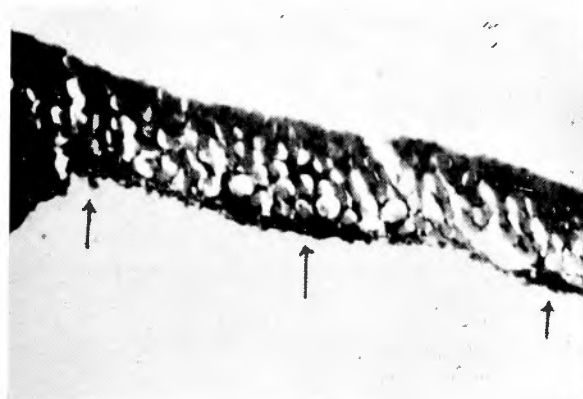
第 15 図



第 19 図



第 16 図



第 20 図



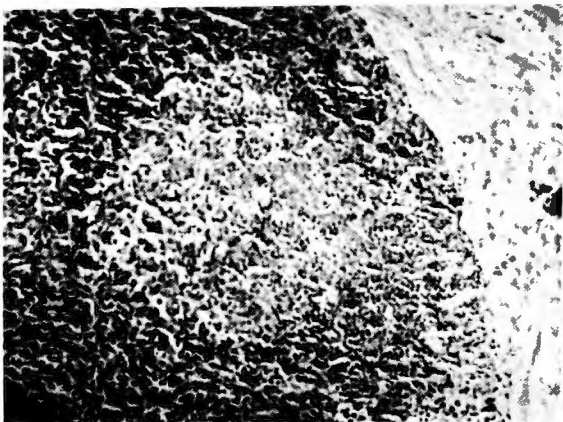
第 17 図



第 21 図



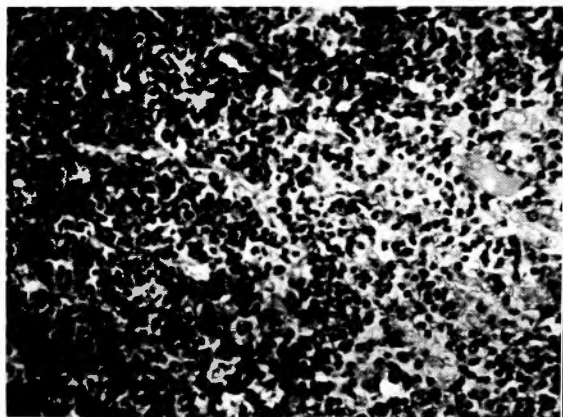
第 22 図



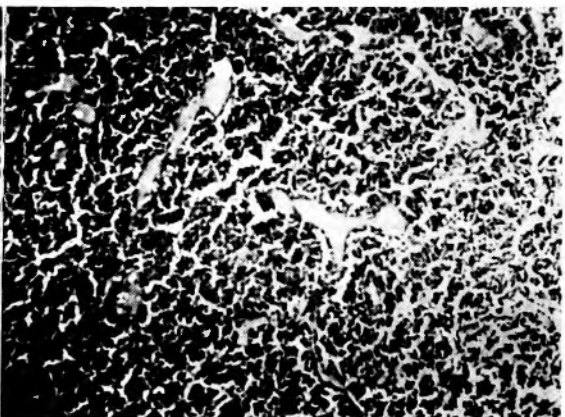
第 26 図



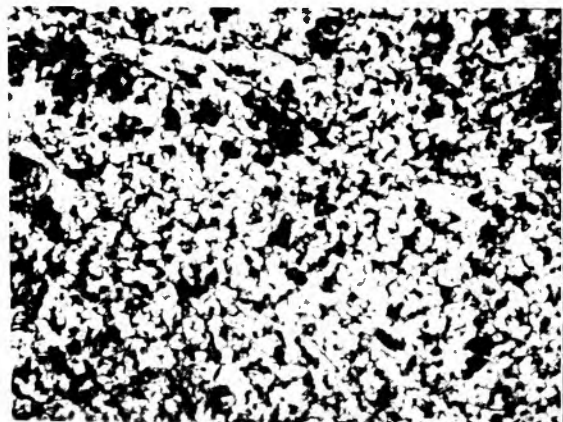
第 23 図



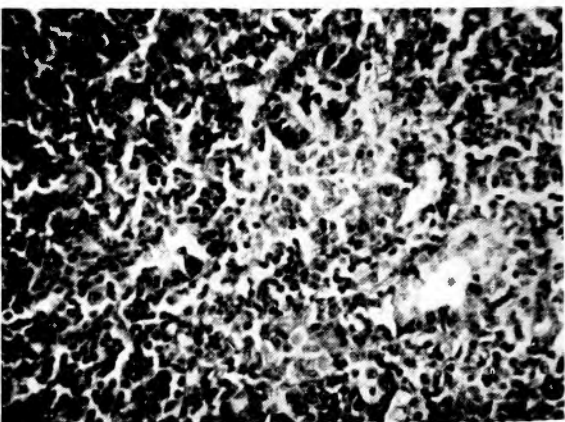
第 27 図



第 24 図

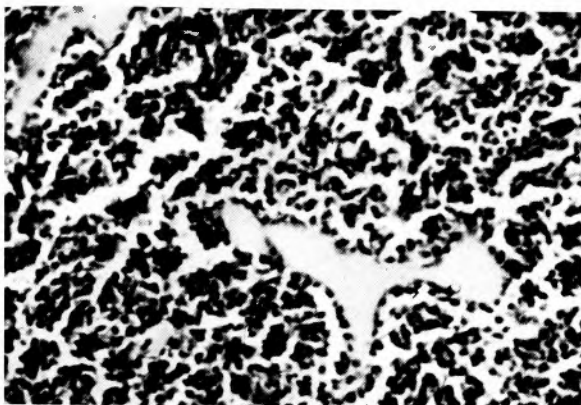


第 28 図

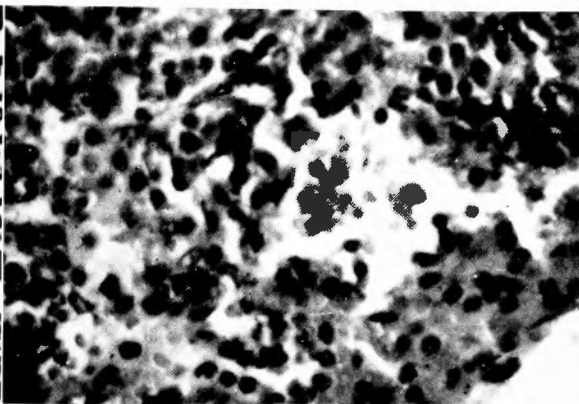




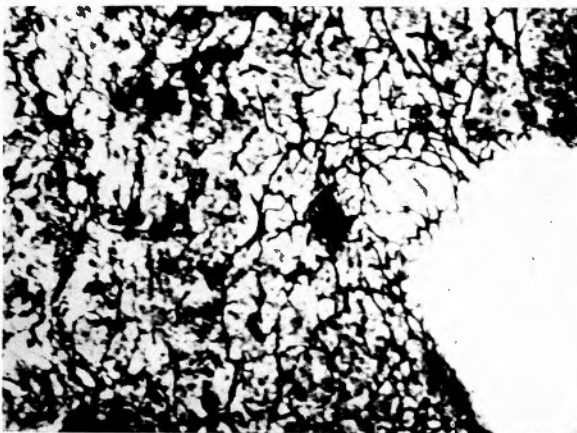
第 29 図



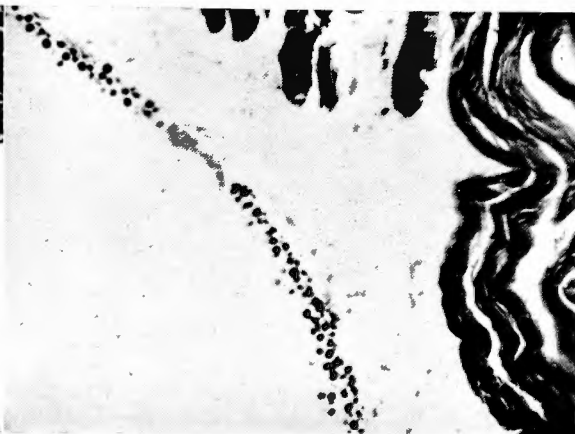
第 33 図



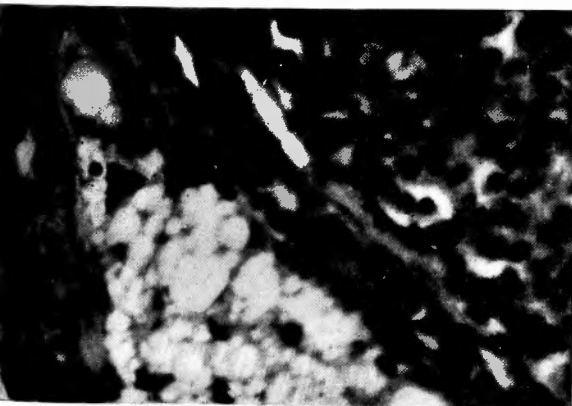
第 30 図



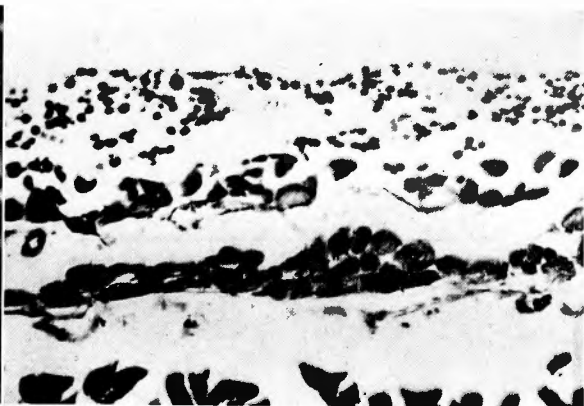
第 34 図



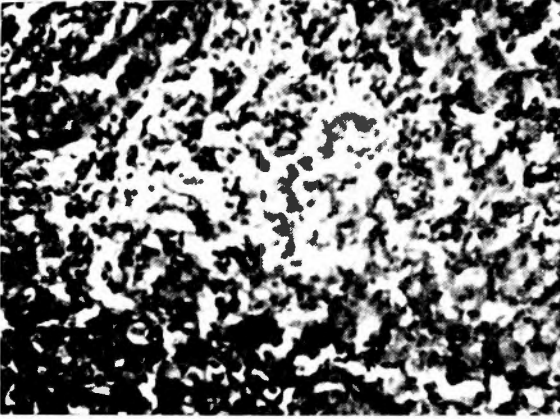
第 32 図



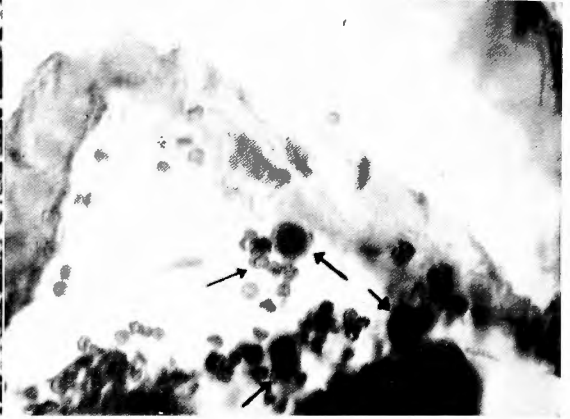
〔第 35 図



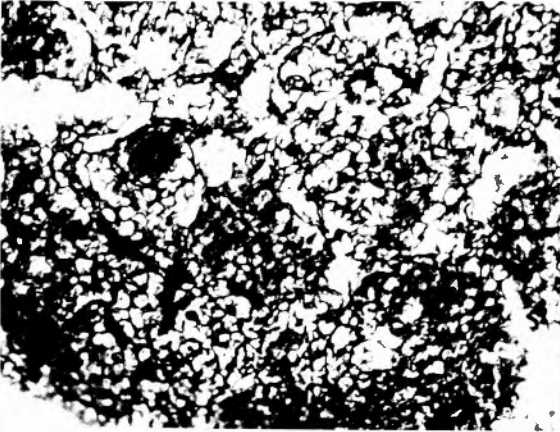
第 36 図



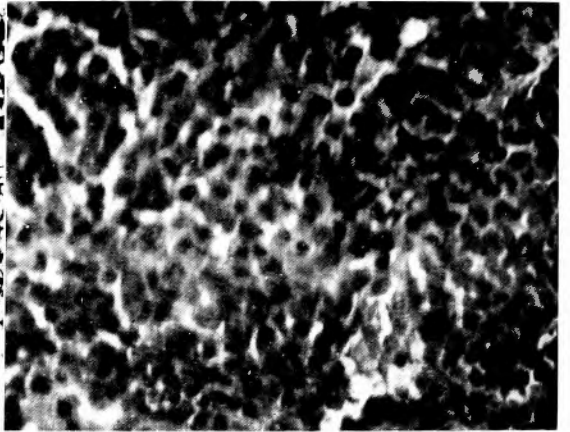
第 40 図



第 37 図



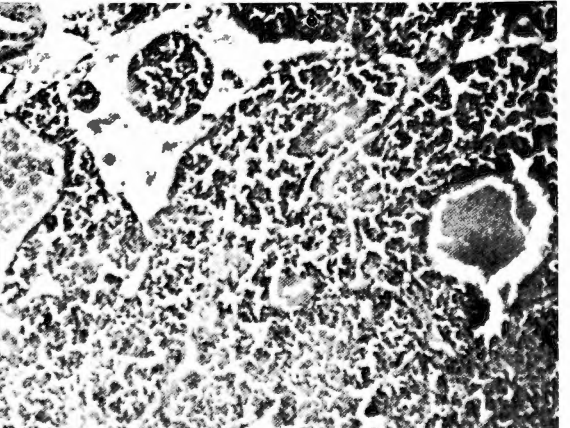
第 41 図



第 39 図

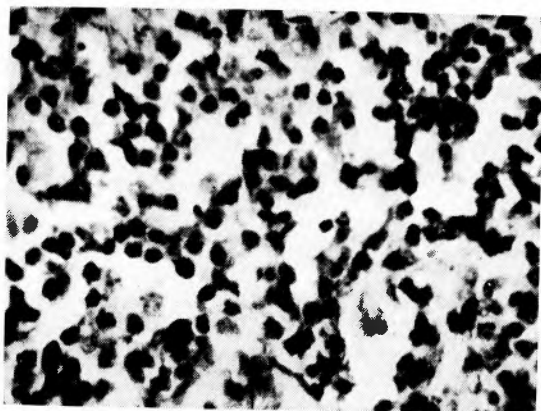


第 42 図

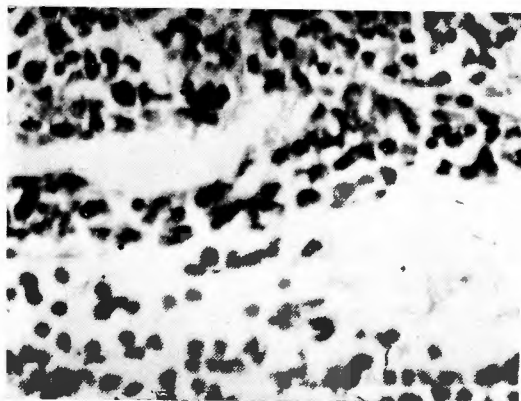




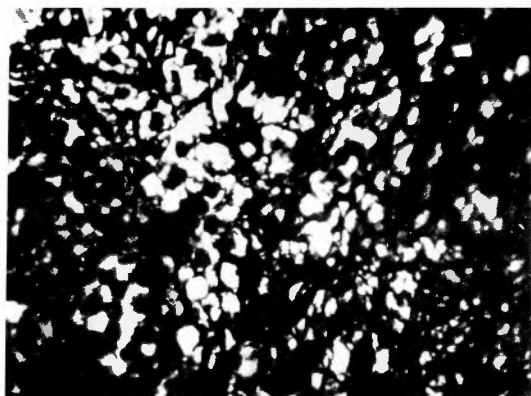
第 43 図



第 44 図



第 45 図



- 第18図 ナイトロミン 2mg/kg (第2群) 腹腔内 7日間注射の横隔膜伸展銀染色標本 (No.81) 細い紅網線維が著明に増加し、在来の紅網線維間を連絡し、互に吻合を重ね、篩状斑は緻密化している (×400)
- 第19図 ナイトロミン 2mg/kg 腹腔内 7日間注射後48時間目に、エールリッヒ腹水癌移植 7日目の横隔膜伸展銀染色標本 (No.100)、多数の癌細胞が篩状斑に捕捉されている。 (×400)、
- 第20図 同上。紅網線維に纏絡された癌細胞 (No.100)。核の境界不鮮明となり崩壊の傾向を示す。 (×1,000)
- 第21図 ナイトロミン 2mg/kg 腹腔内 7日間注射後48時間目にエールリッヒ腹水癌移植 7日目の前胸壁痿疎結合織 (No.106) 小数の癌細胞が浸潤している。 (×400)
- 第22図 ナイトロミン 2mg/kg 腹腔内 7日間注射後48時間目にエールリッヒ腹水癌移植 7日目の上胸骨リンパ節 (No.106)。リンパ球のかかなり著明な崩壊が観られる。 (×100)
- 第23図 同上 癌細胞が散見され、一部硝子様変性を認める (×400)
- 第24図 同上 銀染色標本。紅網線維の膨化と断裂が著明 (×100)。
- 第25図 カルチノフィリン200単位/kg (第2群) 腹腔内 7日間注射の横隔膜伸展銀染色標本 (No.112)。線維の膨化が著明で、紅網線維の増加は認められない。 (×400)
- 第26図 カルチノフィリン200単位/kg腹腔内注射 7日後48時間目にエールリッヒ腹水癌移植 7日目の前胸壁組織 (No.128)。内胸リンパ管内に癌細胞が栓状に観られる。 (×100)
- 第27図 同上 上胸骨リンパ節 (No.133) 中間洞部、濾胞部の圧迫萎縮著明、硝子様変性著明。 (×100)。
- 第28図 同上 リンパ球の崩壊顯著で、正常なリンパ球は小集団を形成して散在している。 (×400)
- 第29図 カルチノフィリン200単位/kg腹腔内 7日間注射後48時間目にエールリッヒ腹水癌移植 7日目の上胸骨リンパ節 (No.127)。硝子様変性著明 (×400)
- 第30図 同上 銀染色標本。縁洞部の紅網線維は増加し、中間洞部、濾胞部では膨化断裂が著明。 (×100)
- 第31図 ギルコマイシン0.04g/kg (第2群) 腹腔内 7日間注射の横隔膜伸展銀染色標本 (No.147)。紅網線維の増加極めて著明で、篩状斑は非常に狹隘になる (×400)。
- 第32図 ギルコマイシン0.02g/kg腹腔内 7日間注射の上胸骨リンパ節 (No.140)。縁洞部の脂肪絨化著明 (×400)。
- 第33図 同上 縁洞部の出血著明 (×400)。
- 第34図 ギルコマイシン0.04g/kg腹腔内 7日間注射後、48時間目に、エールリッヒ腹水癌移植 7日目の前胸壁痿疎結合織 (No.160)。癌細胞浸潤軽度 (×200)。
- 第35図 同上 (×400)。
- 第36図 ギルコマイシン0.04g/kg腹腔内 7日間注射後、48時間目に、エールリッヒ腹水癌移植 7日目の上胸骨リンパ節 (No.161) 変化軽度 (×400)。
- 第37図 同上 銀染色標本 紅網線維の増生著明。膨化や断裂は認められない。 (×100)。
- 第38図 マイトマイシンC 0.08mg/kg腹腔内 7日間注射の横隔膜伸展銀染色標本 (No.175)。紅網線維の増加極めて著明。 (×400)。
- 第39図 マイトマイシンC 0.08mg/kg 腹腔内 7日間注射後48時間目に、エールリッヒ腹水癌移植 7日目の前胸壁結合織 (No.204)。内胸リンパ管周囲に2～3の癌細胞を認める。 (×100)。
- 第40図 同上 (×400)。
- 第41図 マイトマイシンC 0.08mg/kg腹腔内 7日間注射の上胸骨リンパ節 (No.180)。出血、毛細血管拡張が認められるが、ほぼ正常の構造を有する。 (×400)
- 第42図 同上 (No.187)。出血、毛細血管拡張、硝子様変性を認める。 (×100)
- 第43図 マイトマイシンC 0.08mg/kg腹腔内 7日間注射後48時間目に、エールリッヒ腹水癌移植 7日目の上胸骨リンパ節 (No.204)。軽度のリンパ球減少。癌細胞はほとんど認められない。 (×400)。
- 第44図 同上 縁洞部にのみ若干の癌細胞を認める。 (×400)。
- 第45図 同上 銀染色標本。紅網線維の増加著明。 (×400)。